

NR. 12/2018

# FORSCHUNGS- MAGAZIN

**Für die Kinder forschen  
– damals und heute**

 UNIVERSITÄTS-  
**KINDERSPITAL  
ZÜRICH**

*Forschungszentrum  
für das Kind FZK*

# Inhalt

<b>Editorial</b>	1
<hr/>	
<b>Für die Kinder forschen – damals und heute</b>	
<hr/>	
<b>«Jeder hat sein «Päckli» zu tragen»</b> Portrait eines CF-Patienten	2
<hr/>	
<b>«Die Diagnose geht mir immer noch sehr nah»</b> Alexander Möller, Pneumologe, im Interview	8
<hr/>	
<b>Präzisionstherapie der Zukunft dank CRISPR/Cas</b> Forschungsbericht	12
<hr/>	
<b>Wie geschickt sind die Kinder von heute?</b> Forschungsbericht	14
<hr/>	
<b>«Virtual Reality» im lebenden Herzen</b> Forschungsbericht	18
<hr/>	
<b>Wissen entlastet</b> Forschungsbericht	22
<hr/>	
<b>«Früher reichten gute Einzelbeobachtungen aus»</b> Zwei Forschende im Gespräch	25
<hr/>	
<b>Nachwuchsförderung: Erfolgsrezept seit 150 Jahren</b> Schlusswort	30
<hr/>	
<b>Ihre Spende für unsere Forschung</b>	32

Online: Publikationsliste sowie Preise und Ehrungen auf [www.kispi.uzh.ch/forschungsmagazin](http://www.kispi.uzh.ch/forschungsmagazin)



## «Jeder hat sein «Päckli» zu tragen»

Seite 2

## Präzisionstherapie der Zukunft dank CRISPR/Cas

Seite 12

## Wie geschickt sind die Kinder von heute?

Seite 14

## «Früher reichten gute Einzelbeobachtungen aus»

Seite 25

## Impressum


**Herausgeber:** Forschungszentrum für das Kind (FZK), Kinderspital Zürich - Eleonorenstiftung, Steinwiesstrasse 75, CH-8032 Zürich, [fzk@kispi.uzh.ch](mailto:fzk@kispi.uzh.ch)

**Redaktionsteam dieser Ausgabe:** Matthias Baumgartner, Micaela Belendez, Patrick Forny, Saskia Karg, Daniel Konrad, Christoph Rutishauser, Mirjam Schwaller Pilarski, Susanne Staubli | **Journalistische Textbeiträge:** Manuela Frey und Mirjam Schwaller Pilarski, Kinderspital Zürich |

**Fotos:** Valérie Jaquet und Barbora Prekopová, Kinderspital Zürich | **Layout:** Susanne Staubli, Kinderspital Zürich | **Druck:** Rolis Print & Marketing Services, Regensdorf | **Auflage:** 6500 Exemplare

Das Forschungsmagazin erscheint jährlich und vermittelt einen Einblick in die Tätigkeit des FZK. Das Kinderspital Zürich dankt allen Autoren, Patienten, Eltern und Angehörigen, die einen Beitrag an diese Publikation geleistet haben. Dafür wurden keinerlei Spendengelder verwendet. Personenbezeichnungen beziehen sich stets auf beide Geschlechter.

**Titelfoto:** CF-Patient Boris hat eine Spenderlunge erhalten. Obwohl er täglich über 20 verschiedene Medikamente einnehmen muss, hadert er nicht mit seinem Schicksal: «Ich akzeptiere es einfach.» [Foto von Valérie Jaquet]



Dank des grossen medizinischen Fortschritts werden viele Kinder mit schwerwiegenden Krankheiten wie etwa der Cystischen Fibrose heute erwachsen. Guido Fanconi beschrieb die seltene genetische Krankheit 1936 als einer der Ersten. Er war damals Ärztlicher Direktor des Universitäts-Kinderspitals Zürich. Dank Früherkennung im Neugeborenen-Screening und multiprofessioneller Versorgung haben Betroffene heute eine weit höhere Lebenserwartung als noch vor wenigen Jahren. Das Kinderspital Zürich ist eines der Studienzentren für die klinische Erforschung der Krankheit. Wie immer im Bereich der seltenen Krankheiten erfolgt diese in internationaler Teamarbeit. Versorgung und Forschung gehen Hand in Hand.

Forschende am Kinderspital Zürich arbeiten unermüdlich daran, ebensolche Verbesserungen der Lebenserwartung und der Lebensqualität für alle betroffenen Kinder und Jugendlichen zu erreichen. Ihre Unterstützung, liebe Leserinnen und Leser, ist unverzichtbar, um diesem Ziel Schritt für Schritt näher zu kommen. Herzlichen Dank dafür!

Lesen Sie in diesem Heft, wie die Praxis von damals die Forschung und den klinischen Alltag von heute ermöglicht und wie unsere Forschung heute den Grundstein legt für die klinische Praxis von morgen.



Matthias Baumgartner



## «Jeder hat sein ‹Päckli› zu tragen»



**Der junge Mann, der dies sagt, wird im Dezember 18 Jahre alt und ist zurzeit auf Lehrstellensuche. Boris hat Cystische Fibrose. Die Krankheit bestimmt Boris' Leben. Aber sie bestimmt nicht, wie er mit dieser Tatsache umgeht. Eine beeindruckende Geschichte über die Liebe zum Leben, zur Familie, zu einer fernen Heimat und zu schönen Autos.**

Portrait von Manuela Frey, Fotos von Valérie Jaquet

Wir besuchen Boris und seine Familie zu Hause im sankt-gallischen Benken an einem gewittrigen Maitag. Es ist kurz nach fünf Uhr nachmittags. Boris ist soeben vom Schnuppern in einem Eisenwarengeschäft nach Hause gekommen. Die Arbeit hat ihm nicht besonders gefallen. Aber das macht nichts, wie er meint: «Ich will so viel wie möglich ausprobieren und kennenlernen, damit ich am Ende weiss, welche Arbeit und welche Lehrstelle zu mir passen.» Der 17-Jährige sagt dies, als wäre er ein ganz normaler junger Mann an der Schwelle zum Berufsleben. Fast geht dabei vergessen, dass es in Boris' Leben eine grosse Einschränkung gibt, die alles bestimmt: seine Krankheit, die Cystische Fibrose (CF, siehe Infobox «Zur Sache»). Aufgrund dieser Krankheit ist die Suche nach einer Lehrstelle

eingeschränkt. Da Boris als CF-Patient stets auf eine sehr gute Hygiene achten muss und regelmässig zu Kontrollen beim Arzt oder im Spital aufgeboten wird, kommen viele Berufe und Lehrbetriebe für ihn nicht infrage. Durch die häufigen Arztbesuche, aber auch durch immer wieder auftretende Infekte als Nebenerscheinungen der CF verpasste Boris bereits in seiner Schulzeit viele Stunden, Tage und Wochen des Unterrichts. Er ist dementsprechend erst jetzt, mit bald 18 Jahren, daran, die Realschule abzuschliessen.

### **CF ist nicht ansteckend**

Dass Boris eine Erbkrankheit in sich trägt, sei nicht schon bei seiner Geburt klar gewesen, erzählt uns seine Mutter Danijela. Damals war CF noch nicht Teil des Neugeborenen-Screenings. Dass ihr Baby nicht vollkommen gesund war, merkte sie jedoch schon sehr bald. «Er hatte ständig Husten, und als er ungefähr 20 Tage alt war, wusste ich, dass etwas einfach nicht stimmen konnte.» Dennoch stand damals nur ein starker Keuchhusten zur Debatte. Die Diagnose CF wurde erst viele Wochen später gestellt, nach vier banger Monaten für die Familie. Natürlich war diese Information ein Schock, aber sie brachte auch Gewissheit. Dennoch: Für den kleinen Jungen begann eine schwere Zeit mit vielen gesundheitlichen Rückschlägen und Spitalaufenthalten. Vor allem Infekte der Atemwege machten dem kleinen Kind schon damals immer wieder zu schaffen. Aufgrund der Krankheit ist die Lunge von CF-Patienten sehr anfällig für virale oder bakterielle Infektionen, die anders als bei gesunden Kindern so schwerwiegend verlaufen, dass sie einen Spitalaufenthalt erfordern. «Am schlimmsten sind jeweils die Winter, auch heute noch. Davor habe ich immer noch richtig Angst», meint Boris' Mutter. «In der Infektsaison war und ist Boris immer noch sehr oft erkältet. Solange er bei mir zu Hause war, hatte ich damit keine grossen Probleme – die be-

gannen, als er in den Kindergarten und schliesslich in die Schule kam.» Der Verlust der Kontrolle darüber, wie oft ihr Sohn seine Hände wusch, mit wem er Kontakt hatte, der vielleicht krank war oder sich sonst nicht viel um Hygiene kümmerte, was er zu essen kriegte und wie seine gleichaltrigen Kollegen mit ihm umgingen, war für die Mutter schwer zu ertragen. Besonders schlimm war die Zeit der dritten und vierten Klasse. Nachdenklich erzählt Boris: «Die anderen Kinder in der Schule haben mich zum Teil ausgelacht oder hatten Angst vor mir, weil sie dachten, CF sei ansteckend.» So wurden zum Beispiel alle Mülleimer gekennzeichnet, damit der kranke Junge auf keinen Fall jene der anderen Kinder verwendete. Und dies trotz gemeinsamer Aufklärung aller Beteiligten über die Krankheit, inklusive Eltern, Kindern, Lehrpersonen und Hauswart der betreffenden Schule, gemeinsam mit einem Arzt und anderen Fachpersonen. «Diese Zeit war sehr hart», erinnert sich Danijela. Sie hätte sich damals mehr Unterstützung statt Unverständnis und Abwehrhaltung gewünscht. «Aber Boris ist stark, er kam nie traurig nach Hause.» Auf die Frage, ob ihn seine Krankheit stark gemacht habe, meint Boris lakonisch: «Ja, vielleicht. Aber ich glaube, ich bin einfach von Natur aus so.» Auf den ersten Blick wirkt der junge Mann keineswegs stark. Er ist kleiner und leichter als seine Altersgenossen, und er spricht wenig, dafür mit Bedacht – als wäre er schon vor langer Zeit erwachsen geworden. Der kleine Junge, der noch immer in ihm steckt – wie er selber sagt –, blitzt in Boris' Lachen auf. Es ist so verschmitzt, so herzerwärmend und selbstlos, dass man fast nicht anders kann als mitlachen. Selbst in jenen Momenten, in denen einem das Lachen eigentlich im Hals stecken bleiben sollte; zum Beispiel, wenn Boris erzählt, dass er seinen Traumberuf Automechaniker wegen seiner Krankheit und der zwingenden Hygienevorschriften schon früh begraben musste, er aber trotzdem jeden Tag mehrmals bei seinem Vater in dessen haus-



Beim Sport macht Boris' Spenderlunge zwar nicht mit, beim Gamen schon.

eigener Autowerkstatt vorbeischaue und mittlerweile Autos besser kenne als sein Vater. Wenn er von seinen Lieblingsautos zu erzählen beginnt, leuchten seine Augen: Er hätte gerne einmal einen Mustang GT 500, einen Chevy Impala Jahrgang 1967 oder einen Dodge RAM, der fünf Tonnen ziehen kann. Sagt's und ergänzt, dass er bereits plane, den Führerschein zu machen, sobald er 18 Jahre alt sei.

### **Gute Erinnerungen ans Kinderspital**

Ebenso beeindruckend geht Boris mit der Tatsache um, dass er – seit er denken kann – unzählige Medikamente einnehmen muss. Aktuell sind es täglich mehr als 20 Stück. Teil des Arzneimittelbergs sind seit fünf Jahren auch Medikamente, die Boris' Immunsystem unterdrücken und dieses daran hindern, seine Spenderlunge abzustossen. Eine Lungentransplantation ist für CF-Patienten eine letzte Möglichkeit, der Krankheit zumin-

dest vorübergehend etwas Einhalt zu gebieten. Nach seinem zehnten Lebensjahr sei es Boris immer schlechter gegangen, erinnert sich seine Mutter. «Etwa eineinhalb Jahre vor der Lungentransplantation kam Boris vom Triemlispiital, in dem er bis anhin in Behandlung gewesen war, auf die Intensivstation des Kinderspitals Zürich. Dort lag er zehn Tage lang im Koma. Ich hatte fast keine Kraft mehr, aber was konnte ich anderes tun, als hoffen, dass alles gut werden würde?» Damals kam eine Spenderlunge zur Sprache. «Ich dachte nur, o mein Gott, wie erklären wir dem Jungen jetzt, dass er eine Transplantation braucht?», sagt seine Mutter und kämpft mit den Tränen. Während sie sich damals diese Gedanken machen musste, lag Boris noch immer im Koma und hatte, wie er selber erzählt, eine Nahtoderfahrung: «Ich hörte viele Stimmen, vor allem jene meiner Mutter, und ich sah dieses helle Licht.» Aber der Junge kämpfte sich zurück ins Leben. Sobald es ihm besser ging, konnten die Fachpersonen im Kinderspital



## Zur Sache: Die Krankheit, kurz erklärt

Cystische Fibrose (CF) ist eine genetisch bedingte, seltene Krankheit des Stoffwechsels. Sie wird autosomal rezessiv vererbt. Dies bedeutet, dass vermeintlich «gesunde» Eltern trotzdem Träger der Krankheit sein und ein krankes Kind bekommen können. CF ist trotz ihrer Seltenheit – etwa jedes 3000. Kind ist betroffen – die häufigste autosomal-rezessive Erbkrankheit und die häufigste tödlich verlaufende genetische Krankheit in der hellhäutigen Bevölkerung. Aufgrund einer Genmutation wird ein Protein, das den Salzhaushalt in den Zellen reguliert, falsch oder gar nicht gebildet. Diese Mutation hat zur Folge, dass der Salztransport im Körper nicht oder nur eingeschränkt stattfindet. Viele Organfunktionen sind jedoch abhängig von diesem Salztransport, vor allem jene, bei denen in irgendeiner Weise Sekret produziert wird – also Funk-

tionen in der Lunge, dem Darm, der Leber, der Bauchspeicheldrüse oder auch den Schweißdrüsen. Gerade in der Lunge bildet sich dadurch ein zäher Schleim auf der Oberfläche der Atemwege. Dieser behindert die Flimmerhärchen, die für die Reinigung der Lunge zuständig sind. So können Keime wie Viren, Bakterien und auch Pilze, die überall in der Umwelt vorkommen, die Atemwege einfacher besiedeln; es entstehen chronische Entzündungen. Aus diesem Grund ist eine umfassende und strikte Hygiene im Alltag von Betroffenen unerlässlich. Sie müssen sich viel umsichtiger gegen Infekte wie etwa eine einfache Erkältung schützen. Im Verlauf der Krankheit wird die Lunge jedoch trotz allen heute möglichen Massnahmen früher oder später komplett zerstört.

CF ist nicht heilbar, doch seit 2011 wird die Diagnose bereits im Neugeborenen-Screening gestellt. Kurz nach der Geburt werden in der Schweiz alle Kinder via Blutuntersuchung auf diverse Stoffwechsel- und Hormonkrankheiten überprüft. So können Massnahmen und Medikamente, die das Fortschreiten der Krankheit verlangsamen und damit die Lebensqualität und die Lebenserwartung verbessern, bereits frühzeitig eingesetzt werden. Auch eine Lungentransplantation ist eine Möglichkeit, den Krankheitsverlauf zu verbessern. Sie bringt jedoch viele Nebenwirkungen mit sich und heilt die Krankheit in den anderen Organen nicht.

Zürich ihm und seiner Familie alles erklären. Die Verbindungen zu den Ärzten und dem Pflegepersonal, deren Verständnis und Offenheit waren für Boris' Mutter sehr wertvoll. «Die Zeit im Kispì war perfekt. Uns wurde zugehört und alles erklärt. Boris nahm sogar zehn Kilo zu!» Vorher hatte er mit zwölf Jahren gerade mal 18 Kilogramm gewogen, was dem durchschnittlichen Gewicht eines Fünfjährigen entspricht. Vor der bevorstehenden Transplantation hatte Boris gemischte Gefühle: «Ich dachte, dass bald alles vorbei sein würde – im positiven Sinn. Ich freute mich darauf, hatte aber dennoch ein bisschen Angst vor einer solch grossen Operation.» Die Transplantation fand schliesslich im August 2013 statt und verlief erfolgreich. Boris' Leben ist seither jedoch nicht grundlegend einfacher geworden. Ein Preis, den er dafür zahlt, sind die zusätzlichen Medikamente, die er nun ebenfalls sein Leben lang einnehmen muss. Aber auch damit geht er abgeklärt um: «Ich akzeptierte es einfach, so wie ich es auch schon vorher akzeptiert hatte.»

### «Das <Jetzt> ist alles, was zählt»

Mit seinem Schicksal hadert der junge Mann nicht, oder zumindest nicht offensichtlich. Die Frage, warum es gerade ihn getroffen habe, warum gerade er an CF erkrankt sei, stellt er sich nicht. «Auch das habe ich akzeptiert; jeder hat sein <Päckli> zu tragen.» Wenn er dies ganz ruhig sagt und einem dabei direkt in die Augen schaut, ist der Kloss im Hals auf einmal da. Es ist, als ob man erahnt, wie schwierig die Krankheit für alle ist, für die Betroffenen, aber auch für deren Umfeld. Seine Familie ist für Boris ein wichtiger Kraftort, er fühlt sich aufgehoben und kann mit ihr über alles reden. «Bei uns kommen alle Themen auf den Tisch», meint denn auch Boris' Mutter. «Wir wissen, dass jederzeit etwas passieren und Boris sehr krank werden kann. Aber jetzt gerade ist es gut, und das <Jetzt> ist alles, was zählt.» Dass Boris und seine Familie ihre Situation so sehen können, geht einem sehr nahe. Vor allem, wenn seine Mutter von Momenten



Boris und seine Mutter Danijela sprechen über alles – auch über belastende Themen.

erzählt, in denen alles am seidenen Faden hing und Boris einmal mehr um sein Leben kämpfte. Wie zum Beispiel letzten Sommer: Es waren Ferien am Meer geplant, in der Heimat der Familie, Kroatien. Überhaupt sind Ferien etwas, das sich Boris' Familie nur dann und nur sehr kurzfristig leisten kann, wenn seine Werte in Ordnung sind. Beinahe wäre dies letzten Sommer der Fall gewesen. Doch dann erlitt Boris kurz vor Ferienbeginn einen Schlaganfall. «Ich merkte, wie meine rechte Körperhälfte taub wurde. Ich konnte mit der rechten Hand nichts mehr greifen, alles fühlte sich an wie betäubt.» Er kam ins Spital und wurde wegen verengter Gefäße am Kopf operiert – erfolgreich, aber die Ferien fielen natürlich ins Wasser. Wie jemand lernt – lernen muss –, mit solchen Rückschlägen umzugehen und trotzdem derart positiv weiterzuleben, liegt beinahe jenseits aller Vorstellungskraft.

### **Die einzige Möglichkeit nutzen**

Dank moderner Medizin mit neuen Möglichkeiten zur Behandlung der Krankheit (siehe dazu auch das Experten-Interview zum Thema auf Seite 8) ist die Lebenserwartung von CF-Patienten, welche früher bei 20 Jahren lag, stark gestiegen. Boris spricht heute mit seiner Mutter über seinen Schulabschluss und eine

mögliche Lehrstelle, über eine Arbeit, die ihm in seinem zukünftigen Leben Spass machen wird und die er trotz seiner Krankheit ausüben kann. «Momentan interessiere ich mich für eine Lehre als Rezeptionist in einem Hotel», sagt Boris und fügt an, dass er bereits eine Schnupperstelle in Aussicht habe. Diesen Sommer soll es endlich auch wieder nach Kroatien in die Ferien gehen, in die Nähe von Split. Er liebe das Meer, meint Boris und strahlt, als er uns von seinem Lieblingsstrand «Blaue Lagune» erzählt. «Ich kann zwar überhaupt nicht schwimmen», meint er und lacht herzlich, aber das hindere ihn nicht daran, sich eine Taucherbrille zu schnappen und die Unterwasserwelt im etwas seichteren Wasser zu erkunden. Während ihr Sohn erzählt, schaut ihn seine Mutter liebevoll an. Sie erzählt uns denn auch, wie schwierig es für sie sei, ständig zwischen den Wünschen des eigenen Kindes und den Gefühlen einer Mutter zu stehen. An Tagen wie diesen ohne grosse gesundheitliche Probleme könne sie zwischendurch ihre ständige Angst und die Sorgen etwas vergessen, meint Danijela. Es bleibe ihr auch gar nichts anderes übrig: «Anderere haben zig Möglichkeiten, etwas aus oder in ihrem Leben zu machen, und nutzen keine; wir haben nur eine einzige, und die wollen wir um alles in der Welt nutzen.»



Es gibt in unserem Leben viele Momente, in denen wir unseren Mitmenschen alles Glück der Welt wünschen – sei dies zu einem Geburtstag, zu einer Hochzeit, zu der Geburt eines Kindes. Und es gibt jene Momente, in denen man die Tragweite dieses einen Wunsches erst so richtig versteht und ihn von ganzem Herzen genau so meint, wie man ihn sonst nur so dahersagt. Unser Abschied von Boris und seiner Familie an diesem Tag ist genau so ein Moment.

In der Autowerkstatt seines Vaters kann Boris zwar krankheitsbedingt nicht arbeiten, aber er träumt von einem Chevy Impala Jahrgang 1967.





# «Die Diagnose geht mir immer noch sehr nah»

**Die Erbkrankheit Cystische Fibrose (CF) ist nach wie vor unheilbar. Eltern eines betroffenen Kindes die Diagnose mitzuteilen, geht dem Kinderarzt und Lungenspezialisten Alexander Möller immer noch sehr nah. Die Lebensqualität von Betroffenen hat sich jedoch in den letzten Jahrzehnten grundlegend verbessert.**

Interview von Manuela Frey, Foto von Valérie Jaquet

**Herr Möller, die Cystische Fibrose (CF) stellt sowohl Patienten als auch Fachleute vor zahlreiche Herausforderungen. Dennoch hat sich die Situation von Betroffenen in den letzten Jahren positiv verändert. Warum?**

Schaut man sich die Registerdaten von ganz Europa an, so sind heute etwa 52 Prozent der CF-Patienten Erwachsene – die einstige Kinderkrankheit CF ist erwachsen geworden. Eine erfolgreiche Behandlung und Betreuung von Betroffenen basiert auf drei Grundprinzipien (siehe auch Box «CF-Therapie damals und heute»): Ernährung, Bekämpfung von Infekten und interdisziplinäre Betreuung in einem spezialisierten Zentrum. Neben einer an die individuellen Bedürfnisse angepassten Ernährung ist die sogenannte Enzymersatztherapie zentral, damit Kinder gedeihen können. Diese Therapie ersetzt einen Teil der Funktion der nicht richtig funktionierenden Bauchspeicheldrüse. Patienten mit CF haben zudem aufgrund des zähen Sekrets in den Atemwegen chronische bakterielle Entzündungen. Diese müssen mit individuell abgestimmten Antibiotika bekämpft werden. Heute können die Patienten diese

Medikamente inhalieren. Damit ist ein grosser Fortschritt gelungen. So ist es nun möglich, Antibiotika ohne problematische Nebenwirkungen über eine lange Zeit einzusetzen. Am Kinderspital Zürich profitieren die Betroffenen heute auch von einer umfassenden interdisziplinären und interprofessionellen Betreuung, die allen Aspekten der Krankheit gerecht wird. CF wirkt sich auf diverse Organe und Funktionen im menschlichen Körper aus, und deshalb ist es sehr wichtig, dass hier die jeweiligen Spezialisten eng zusammenarbeiten. Ein weiterer wichtiger Faktor ist die Begleitung von Jugendlichen ins Setting für Erwachsene. Hier arbeiten wir seit über zwölf Jahren sehr strukturiert und erfolgreich mit dem Universitätsspital Zürich zusammen. Früher betreuten Kinderärzte auch längst erwachsene Patienten. In den letzten Jahren kamen wir von einer Therapie, bei der es ums schlichte Überleben ging, zu einer gezielt symptomatischen, personalisierten Therapie. Zu dieser gehören mittlerweile auch modernste Medikamente, die direkt Einfluss auf die Krankheit nehmen. Heilen können wir CF aber nach wie vor nicht.



Prof. Dr. med. Alexander Möller ist Leitender Arzt Pneumologie am Universitäts-Kinderspital Zürich und Spezialist für Cystische Fibrose.

### **Woran wird zurzeit am intensivsten geforscht?**

Im Fokus stehen Medikamente, welche die Krankheit zwar noch nicht heilen, aber modifizieren: also direkt in den fehlerhaften Prozess rund um das betroffene Protein eingreifen. Daneben liegt ein weiterer Fokus auf der Behandlung von Infekten – und damit auf der Antibiotikaforschung. Auch in der Gentherapie sind dank neuer Methoden wie der «Genschere» CRISPR/Cas (mehr dazu auf S. 12) in den nächsten Jahren Fortschritte zu erwarten. Auf diesem Gebiet läuft jedoch noch nicht sehr viel, was breit abgestützt wäre.

### **Welchen Beitrag leistet das Kinderspital Zürich in diesen Forschungsgebieten?**

Zuletzt haben wir bei einer Studie zur nächsten Generation von Medikamenten mitgemacht,

bei denen unangenehme Nebenwirkungen ausgemerzt werden konnten. Das Kinderspital Zürich war dabei das CF-Zentrum, das weltweit die meisten Patienten rekrutiert hatte. Die Effekte der Therapien mit den Medikamenten, die direkt auf den Proteinedefekt Einfluss nehmen, sind bisher jedoch nach wie vor unbefriedigend. Aktuell sind wir Teil einer weiteren internationalen Studie, die im März 2018 begonnen hat. Wir sind auf dem Weg zu einer neuen Dreifachtherapie mit nochmals weiterentwickelten Medikamenten, die Anlass zur Euphorie gibt – und zwar nicht nur für eine oder zwei womöglich noch sehr seltene Formen der Krankheit, sondern für 80 Prozent aller Betroffenen. Hier sprechen wir von Wirkstoffen, die den Krankheitsverlauf möglicherweise aufhalten können, und zwar für einen Grossteil der Patienten – auch für solche, für die wir bislang gar keine Therapie hatten. Für die Patienten wird sich mit grösster Wahrscheinlichkeit in den nächsten drei bis vier Jahren sehr viel ändern.

**Wie positioniert sich das Kinderspital Zürich mit dem Forschungszentrum für das Kind (FZK) international in der CF-Forschung?**

Wir sind als einziges Schweizer CF-Zentrum Mitglied des European Clinical Trial Network, bei dem wir uns vor drei Jahren erfolgreich beworben haben. Damit haben unsere Patienten Zugang zu den grossen, weltweiten Interventionsstudien im Bereich der CF. Dies ermöglicht uns direkte Vergleiche mit vielen anderen Zentren und Ländern. Zudem haben wir Zugang zu einer Menge an Informationen, die für unsere eigenen Studien in einem relativ kleinen Land wie der Schweiz sehr wertvoll sind.

**Das Beispiel von Patient Boris (siehe Seite 2) zeigt eindrücklich, wie ein Leben mit CF aussieht. Gerade bei Kindern und Jugendlichen kann dieses für die ganze Familie ein Kraftakt sondergleichen sein. Wie erleben Sie dies bei Ihren Patienten?**

Ich leitete mehrere Kinderlager für CF-Betroffene und führte dabei viele Gespräche mit Jugendlichen. Die Frage, die mir oft als Erstes gestellt wurde, war: Wie stehst du zur Abtreibung? Diese Frage kam schon von Zehnjähri-

gen. Dies hat mein Bild von Betroffenen und deren Familien nachhaltig beeinflusst, denn auch CF-Patienten möchten grundsätzlich leben. Aktuell können wir diesen Menschen viel mehr und vielfältigere Zukunftsperspektiven bieten als «leben». Wir reden über Lehrstellen, Berufswünsche, Studium... dennoch stirbt heute die Hälfte der Patienten noch immer vor dem 36. Lebensjahr. Die Krankheit ist und bleibt tödlich. Obwohl es gerade Kindern mit CF heute sehr gut gehen kann und sie durch die Krankheit in ihrer körperlichen Entwicklung nicht mehr wie früher enorm eingeschränkt sind, ist die Krankheit noch immer eine Monsterbelastung für Familien. Durch die verbesserten Therapien und die dadurch veränderten Lebensbedingungen ist dieses Bewusstsein etwas verloren gegangen.

**Was geht Ihnen in der Patientenbetreuung besonders nahe?**

Eltern eine Diagnose eröffnen zu müssen. Ich habe heute noch Bauchweh und zitterige Hände, wenn ich das tun muss. Man darf nicht vergessen: CF ist auch heute noch eine der schwersten Krankheiten, die es gibt.



## CF-Therapie damals und heute

Als einer der Ersten beschrieb Guido Fanconi, damals Direktor des Kinderspitals Zürich, die Cystische Fibrose (CF, mehr zur Krankheit siehe Infobox Seite 5) im Jahr 1936. In den letzten 20 Jahren sind in der Behandlung der Krankheit enorme Fortschritte erzielt worden.

Noch in den 1940er-Jahren war der grundsätzlich lebenslimitierende Faktor die Ernährung. Da bei CF die Bauchspeicheldrüse in ihrer Funktion beeinträchtigt ist, konnten die Kinder die Nahrung nicht ausreichend

verdauen und starben schon früh. Bald darauf entdeckte man, dass die fehlenden Enzyme der Bauchspeicheldrüse die Ursache der Verdauungsstörungen waren. Als diese Enzyme von Tieren gewonnen und den Betroffenen verabreicht werden konnten, verbesserte sich die Ernährungssituation deutlich. Diese Enzymersatztherapie war ein erster grosser Schritt in der Behandlung von CF und ist auch heute eine der wichtigsten Säulen der Therapie.

Mit der Entwicklung einer spezifischen Atemphysiotherapie zur Förderung des Schleimauswurfes vor rund 30 Jahren entstand ein weiterer wichtiger Eckpfeiler der heutigen Behandlung.

In den 1980er-Jahren rückten die bakteriellen Infektionen in den Fokus, die schwere Entzündungen verursachten und mit den damals gängigen Antibiotika oft nicht behandelbar waren. Um den Körper weniger zu belasten und den zähflüssigen Schleim direkter zu erreichen, liess man die Patienten

**Wie sieht die Behandlung von CF-Patienten der Zukunft aus?**

Die Zukunft ist klar die personalisierte Medizin mit individuell auf den Patienten abgestimmten Therapien. Wir werden künftig ein Instrumentarium an verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten haben und können diese anhand des jeweiligen Gendefekts eines Betroffenen gezielt und unterschiedlich einsetzen. Hier wird möglicherweise auch die Gentherapie noch eine Rolle spielen – wir sind allerdings in der CF-Forschung noch nicht so weit, dass wir gezielt auf das Erbgut von Patienten Einfluss nehmen können.

**Wo möchten Sie gerne persönlich noch mehr verändern können?**

Die Betreuung der Patienten ist teuer, gerade auch mit den neuen Medikamenten. Wir haben hier eine gesellschaftliche Diskussion zu führen: Was ist ein Leben wert? Das ist eine neue Situation für uns, und wir müssen hier noch mehr an der öffentlichen Wahrnehmung arbeiten. Im Vergleich zu vielen anderen Krankheiten ist CF hierzulande noch immer weitgehend unbekannt. Dementsprechend ist zum Beispiel auch das Spendensammeln schwierig. Wir

kämpfen ein Leben lang zusammen mit unseren Patienten. Das ist vielleicht etwas weniger heroisch als die Arbeit eines Chirurgen, der schon mit einer einzigen Operation ein Leben retten kann. Unsere Arbeit ist langwieriger. Ich schätze die emotionalen Beziehungen zu meinen Patienten jedoch sehr. Kürzlich ist eine junge Frau, die ich 15 Jahre lang betreut habe, gestorben. Das hat mich unglaublich getroffen. Manchmal wäre ich gerne Chirurg. Aber ich muss auch sagen: Patienten eine lange Zeit zu betreuen, ist etwas Wunderbares. Ich mache das extrem gerne und setze mich mit allem, was ich habe, dafür ein.

Antibiotika inhalieren. Das erste speziell für die Inhalation entwickelte Antibiotikum kam 1997 in den USA auf den Markt. Eine weitere wichtige Entwicklung der letzten Jahre ist die Zentralisierung der Versorgung mit interdisziplinären Behandlungszentren. Hier spielt das Kinderspital Zürich als anerkanntes CF-Zentrum im nationalen und internationalen Kontext eine wichtige Rolle. Als im Jahr 1989 das CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, ein Protein an der Oberfläche von Körperzel-

len, das einen Ionenkanal für den Salztransport bildet) entdeckt wurde – jenes Gen, welches für die Entstehung der Krankheit verantwortlich ist – kam erstmals Hoffnung auf eine ursächliche Therapie auf. 2014 wurde das erste Medikament, das direkt auf das genetisch fehlerhafte Protein einwirkt, in der Schweiz zugelassen. Parallel dazu findet auch Forschung auf der Ebene der Gentherapie statt; hier ist jedoch noch kein Durchbruch gelungen. Mit der CRISPR/Cas-Methode, der sogenannten

«Genschere», könnte sich dies künftig jedoch ändern. Auch auf diesem Forschungsgebiet sind Forschende des Kinderspitals aktiv (mehr dazu auf Seite 12).



# Präzisionstherapie der Zukunft dank CRISPR/Cas

**Es ist ein alter Traum der Medizin, Erbkrankheiten präzise an der Wurzel packen und heilen zu können. Mit der molekularen CRISPR/Cas-Schere kommen wir der Erfüllung dieses Traums einen Schritt näher: Forschende des Kinderspitals und der Universität Zürich arbeiten mit Hochdruck an der klinischen Umsetzung dieser neuartigen Gentherapie.**

Forschungsbericht von Janine Reichenbach, Abbildung von Susanne Staubli

Medizinische Fortschritte ermöglichen es heute, angeborene Immundefekte, Blut- und Stoffwechselerkrankungen sowie einige Krebserkrankungen gezielt und ursächlich zu behandeln und teilweise sogar zu heilen. Pionierhaft betreuen Fachleute am Universitäts-Kinderspital Zürich seit vielen Jahren Betroffene aus verschiedenen Ländern der Welt, so etwa Kinder mit Septischer Granulomatose (CGD), einem schweren angeborenen Defekt des Immunsystems. Diese jungen Patienten neigen zu lebensbedrohlichen Infekten. Mit einer sogenannten Stammzell-Transplantation ist ihr Immundefekt korrigierbar – sofern sich ein passender Spender finden lässt. Bei der Gentherapie hingegen ist kein Spender nötig: Das Kinderspital Zürich ist das einzige Zentrum in der Schweiz und eines der wenigen in Europa, das im Rahmen von Pilotstudien bereits erfolgreich Erfahrungen mit Gentherapie für Patienten mit CGD sammeln konnte.

## **Punktgenaue Korrektur von Gendefekten**

Ein technologischer Meilenstein, der aktuell die Forschung und die gentherapeutische Medizin revolutioniert, ist die Entdeckung und medizinische Nutzbarmachung von sogenannten «Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats», kurz CRISPR. In der Natur benutzen Bakterien und Archaeen (früher

auch Archaeobakterien genannt) diesen Mechanismus zur Immunabwehr. Seit kurzem kommt die CRISPR-Technologie auch in der Forschung und der Medizin zum Einsatz: Die Kombination von CRISPR mit den sogenannten «CRISPR-associated-Proteinen» (Cas-Proteinen) erlaubt es, kranke Gene auf menschlicher DNA (Erbsubstanz) präzise anzusteuern und wie mit einer Schere zu zerschneiden. Dieser Prozess, genannt Genom-Editing, ermöglicht das therapeutische Einfügen gesunder Genkopien, die sogenannte Transgen-Insertion, sowie das Entfernen oder Ausschalten kranker Gene, den Gen-Knock-out.

Im Gegensatz zu herkömmlichen Gentherapie-Systemen, die auf der Verwendung künstlicher Viren zum ungezielten Einschleusen therapeutischer Gene basieren, ist mittels CRISPR/Cas erstmals eine präzise Korrektur von Gendefekten am Krankheitsort der DNA möglich.

## **Forschende arbeiten an der klinischen Umsetzung**

Künftig soll CRISPR/Cas zur gentherapeutischen Heilung von Erbkrankheiten eingesetzt werden: Forschende in Labor und Klinik am Kinderspital Zürich arbeiten intensiv an der Entwicklung und klinischen Umsetzung von neuen spezifischen CRISPR/Cas-Mikrowerkzeugen für Patienten mit CGD.



## Behandlung von Immundefekten damals und heute

Gemeinsam mit Kollegen aus Bern beschrieb Prof. Walter Hitzig, damals Leiter der Abteilung Immunologie am Universitäts-Kinderspital Zürich, in den 1950er-Jahren erstmals den schweren kombinierten Immundefekt (Severe Combined Immunodeficiency, SCID). Die bisher einzige Heilungsmethode für diesen Defekt war eine Transplantation von blutbildenden Stammzellen eines gesunden Spenders, eine Stammzell-Transplantation (SZT), die weltweit erstmals im Jahr 1968 erfolgreich bei einem SCID-Patienten zum Einsatz kam. In der Schweiz konnte 1987 zum ersten Mal ein Kind mit SCID von dieser Therapie profitieren – am Kinderspital Zürich.

Mit der Stammzell-Gentherapie besteht neuerdings auch Hoffnung für Betroffene, die keinen passenden Spender finden konnten. Weltweit erstmals führten Ärzte am Hôpital Necker in Paris erfolgreich eine Stammzell-Gentherapie bei Patienten mit X-chromosomal vererbtem SCID durch und publizierten die Ergebnisse im Jahr 2000. Das Kinderspital Zürich zog fünf Jahre später mit einer Gentherapie bei Kindern mit CGD nach (Team Prof. Reinhard Seger). Unter der Leitung von Prof. Janine Reichenbach hat nun ein Forschungsteam eine neue Generation von Gentherapie-Systemen mit verbesserter Sicherheit für Patienten mit CGD entwickelt,

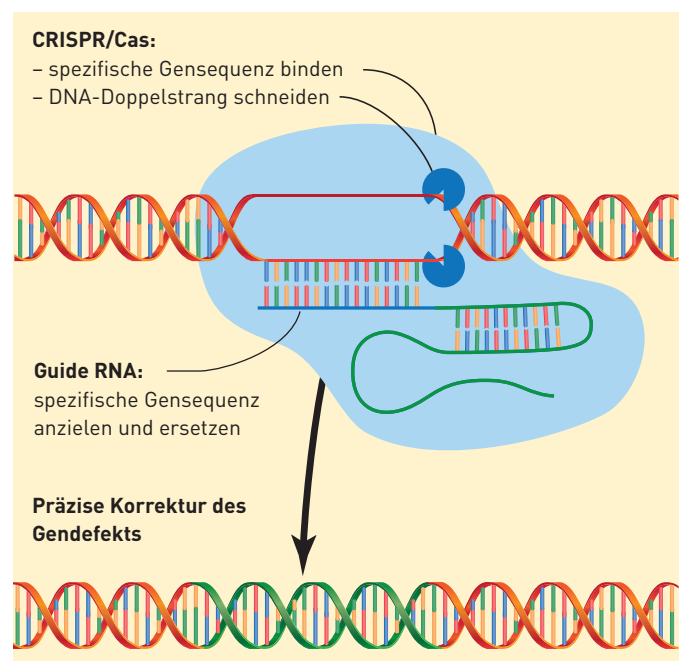
die voraussichtlich ab 2019/20 in die Klinik eingeführt werden soll. Parallel arbeiten Forschende mit Hochdruck an der Entwicklung und klinischen Umsetzung der dritten Generation von Gentherapie-Systemen, die auf CRISPR/Cas-Technologie basieren. Zudem steht im Jahr 2019 die Aufnahme der vor über 60 Jahren erstbeschriebenen Krankheit SCID ins Schweizer Neugeborenen-Screening an. Dieses ermöglicht, die Diagnose SCID sogleich nach der Geburt zu stellen und Patienten bereits vor dem Auftreten lebensbedrohlicher Infekte therapieren zu können.

In einem zweiten Schritt steht die Behandlung von anderen seltenen Krankheiten mithilfe der CRISPR/Cas-Technologie im Fokus, etwa von schwerwiegenden Stoffwechselkrankheiten.

Dank der einzigartigen Kombination klinischer und universitärer Institute im Verbund der Hochschulmedizin Zürich kommen neuste Forschungserkenntnisse aus der Grundlagenforschung im Bereich CRISPR/Cas rasch in der Patientenversorgung zum Einsatz. Ermöglicht wird dies durch die grosse klinische und wissenschaftliche Erfahrung mit CGD am Kinderspital Zürich, durch lokale und internationale Forschungs Kooperationen sowie durch die Kombination der gesetzlich geforderten GLP (Good Laboratory Practice)- und GMP (Good Manufacturing Practice)-Einrichtungen mit einem Clinical Trial Center an einer einzigen Universität.

So arbeiten Zürcher Forschende in Labor und Klinik gemeinsam an der Realisierung des alten Traums der Medizin, Erbkrankheiten an der Wurzel zu packen.

Bei der Gentherapie mit CRISPR/Cas wird der betroffene Ort im Gen präzise angesteuert und die kranke Gensequenz durch die gesunde Gensequenz ersetzt. Im Fall von angeborenen Immundefekten werden dazu zuerst blutbildende Stammzellen aus dem Knochenmark des Patienten isoliert und diese mithilfe von CRISPR/Cas korrigiert. Anschliessend gelangen die korrigierten Stammzellen durch eine Infusion wieder in die Blutbahn des Patienten, von wo aus sie ins Knochenmark wandern und dort gesunde Abwehrzellen bilden, die für die Abwehr von Krankheitserregern verantwortlich sind.



Prof. Dr. med. Janine Reichenbach ist Co-Leiterin der Abteilung Immunologie am Universitäts-Kinderspital Zürich und Assistenzprofessorin für Kinderimmunologie an der Universität Zürich.



# Wie geschickt sind die Kinder von heute?

**Die «Zürcher Neuromotorik» ist ein standardisiertes Testverfahren zur Bestimmung des motorischen Entwicklungsstands von Kindern. Der Test basierte bisher auf Daten, die 20 Jahre alt sind. Deshalb haben Forschende des Kinderspitals Zürich nun aktuelle Normdaten erhoben.**

Forschungsbericht von Tanja Kakebeeke, Jon Caflisch und Oskar Jenni,  
Foto von Barbora Prekopová, Abbildung von Susanne Staubli

Vor 25 Jahren haben Professor Remo Largo und sein Team am Universitäts-Kinderspital Zürich mit der «Zürcher Neuromotorik» (ZNM) einen Test entwickelt, der die Variabilität in der normalen motorischen Entwicklung bei Kindern zwischen fünf und 18 Jahren beschreibt. Dieser weltweit einzigartige Test enthält Aufgaben, die neben den sogenannten adaptiven motorischen Fähigkeiten auch die «reinen» motorischen Fähigkeiten sichtbar machen. Adaptiv heisst: Die Fähigkeiten lassen sich zumindest teilweise trainieren und sind abhängig von der Umwelt, also von Bewegungen, welche die Kinder im Alltag immer wieder ausführen. Die «reinen» motorischen Fähigkeiten hingegen lassen sich kaum einüben. Sie machen somit den Stand der entsprechenden Gehirnentwicklung direkter sichtbar, als dies bei den adaptiven motorischen Fähigkeiten der Fall ist. Die «reine» Motorik wird auch Neuromotorik genannt. Dieser Teil des Tests verleiht der «Zürcher Neuromotorik» ihren Namen.

Da alle wissenschaftlichen Messverfahren regelmässig eine neue Kalibrierung brauchen – der Normbereich also überprüft und allenfalls neu definiert werden muss –, erfasste unser Forschungsteam kürzlich einen neuen Normdatensatz für die ZNM.

## Im Detail liegt der Unterschied

Bei der Neuerfassung der Normdaten haben wir den Test revidiert und auf jüngere Kinder ausgedehnt. In die Revision flossen die Erfahrungen aus der ZNM der letzten 25 Jahre ein. Fitness und Grösse der Kinder spielen nun eine weniger grosse Rolle, und zusätzliche Tests sorgen dafür, dass die Daten verlässlicher sind. Bei der Übung «Einbeinstand» etwa, welche die statische Balance abbildet, enthält der Test neu zusätzliche Varianten, die jedes Kind zu absolvieren hat. Wenn es um die Beurteilung der Feinmotorik geht, so umfasst der Test zwar weiterhin das altbekannte Steckbrett (siehe Foto Seite 17), er erfasst aber auch, wie schnell die Kinder eine Schraube eindrehen können und wie flink sie beim Auffädeln von Perlen sind. Um die Grobmotorik zu testen, hat das Forschungsteam die Seitwärtssprungübung angepasst. Neu müssen die Kinder und Jugendlichen mehrmals seitwärts über ein auf dem Boden liegendes Seil springen. Früher war das Seil 20 Zentimeter über dem Boden gespannt, sodass die Grösse der Kinder den Test beeinflusste. Zusätzlich umfasst der neue Test das Element Weitsprung, da Kinder, die noch Mühe mit dem Seitwärtsspringen haben, häufig bereits mühelos weitspringen können. Ausserdem verbesserte das Team die statistische Methodik, mit der die Daten ausgewertet werden.





Neben der Übung mit dem Steckbrett (Foto S. 17) umfasst der Test der «Zürcher Neuromotorik» auch den Weit- und den Seitwärtssprung, den Einbeinstand oder sequenzielle Fingerbewegungen (im Bild).



## Entwicklungs pädiatrie damals und heute

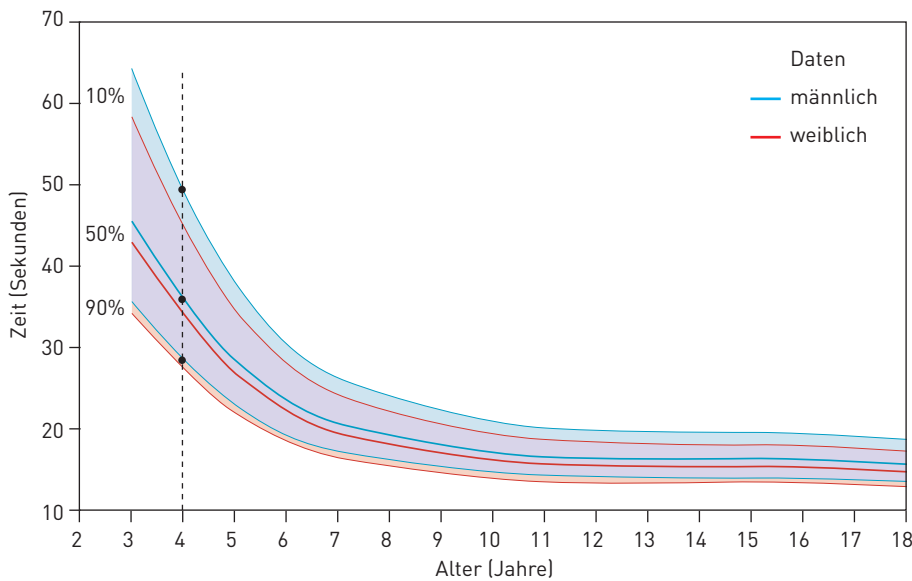
In den 1920er-Jahren entstanden in den USA grosse Longitudinalstudien zur Entwicklung und zum Wachstum von Kindern (z.B. die Berkeley- oder die Fels-Studien). Beflügelt durch diese Studien sowie durch die UNESCO und die WHO, starteten die beiden Kinderärzte James Tanner und Frank Falkner 1949 die International Children's Center (ICC) Studies in London. Bald darauf schloss sich auch das Kinderspital Zürich den ICC an und gründete 1954 die Abteilung Wachstum und Entwicklung. Dabei wurden unter Guido Fanconi und Andrea Prader nicht nur das Wachstum der

Kinder, sondern viele weitere Entwicklungsbereiche wie die geistige, sprachliche, motorische und soziale Entwicklung erfasst. Die Zürcher Studien gehören mit über 800 Kindern und mehr als 22 Millionen Datenpunkten bis heute zu den bedeutendsten Langzeitstudien über die kindliche Entwicklung. Das grosse Wissen aus den Studien führte in den 1980er-Jahren zur Gründung der entwicklungs pädiatrischen Poliklinik am Kinderspital, wo Fachleute bis heute Kinder mit Entwicklungs- und Verhaltensauffälligkeiten abklären und Familien beraten. Ausserdem

machte Remo Largo die Studien in seinen Bestsellern «Babyjahre» und «Kinderjahre» einer breiten Öffentlichkeit bekannt. Die Entwicklungs pädiatrie ist in der Zwischenzeit über Zürich hinausgewachsen. 2003 entstand die Schweizerische Gesellschaft für Entwicklungs pädiatrie und seit 2010 ist die Entwicklungs pädiatrie ein Schwerpunkt zusätzlich zum Facharztstitel Kinder- und Jugendmedizin. Heute verfügen praktisch alle grossen Kinderkliniken der Schweiz über entwicklungs pädiatrische Abteilungen.

Kinder und Jugendliche können mit dem gleichen Test auf ihren motorischen Entwicklungsstand abgeklärt werden. Dadurch, dass die gleichen Übungen bei allen Altersgruppen zum Einsatz kommen, lassen sich die Messwerte eines Kindes in der klinischen Abklärung nicht nur mit den Normdaten der eigenen Altersgenos-

sen, sondern auch mit denen von älteren oder jüngeren Kindern vergleichen. So ist das neuromotorische Alter des Kindes bestimmbar, welches bei den verschiedenen Teilen des Tests unterschiedlich sein kann. Dies ist, verglichen mit anderen existierenden motorischen Tests, einzigartig.



**Zeitlicher Verlauf bei der Übung mit dem Steckbrett (siehe Bild rechts):**

Es gilt:  
 10. Perzentile: 10% der Gleichaltrigen sind langsamer; 90% schneller.  
 50. Perzentile: der Median, d.h., 50% der Gleichaltrigen sind langsamer, 50% schneller.  
 90. Perzentile: 90% der Gleichaltrigen sind langsamer; 10% schneller.

Zum Beispiel: Mit vier Jahren brauchen die langsamsten 10 Prozent der Buben 50 Sekunden oder mehr. 50 Prozent der vierjährigen Buben schaffen die Übung in etwa 36 Sekunden. Die schnellsten 10 Prozent sind nach höchstens 28 Sekunden fertig.

**Daten von über 600 Kindern und Jugendlichen erfasst**

Für die neuen Normdaten hat das Forschungsteam die motorische Entwicklung bei über 600 Zürcher Kindern und Jugendlichen zwischen 3 und 18 Jahren (30 bis 50 Kinder pro Altersjahr) erfasst. Die Ergebnisse hat es in Beziehung zu Alter, Gewicht und Grösse der Kinder gesetzt. Zusätzlich füllten die Eltern der getesteten Kinder einen Fragebogen aus, der Informationen über das Kind und seine Familie abfragte, so etwa den sozioökonomischen Status oder die elterliche Einschätzung zur motorischen Geschicklichkeit des Kindes.

Ein Beispiel für die erhobenen Daten eines Tests ist in oben aufgeführter Grafik abgebildet: Die 50-Prozent-Linie zeigt die mittlere Zeitdauer (Median) an, welche die Kinder eines bestimmten Alters für die Übung mit dem Steckbrett benötigten. Entsprechend liegt die mittlere Zeitdauer bei einem dreijährigen Kind bei 45 Sekunden, bei einem 18-jährigen Kind bei 15 Sekunden. Der 18-Jährige ist also etwa dreimal so schnell wie der Dreijährige.

Die Forschenden haben von allen Übungen solche Kurven erstellt. Die Kurven helfen dabei, zu bestimmen, wo das Kind im Vergleich zu seinen Altersgenossen in seiner Entwicklung steht. Mit dem neuen Testverfahren ist es möglich, Kinder mit leichten motorischen Problemen verlässlich von Kindern, die keine Probleme haben, zu unterscheiden.

**Der Einfluss gesellschaftlicher Veränderungen**

Da der neue Test weiterhin Aufgaben der ersten ZNM enthält, lassen sich die neuen Normdaten mit den alten vergleichen. Dies ist ausgesprochen wertvoll. Anhand der zwei Datenerhebungen können wir nun in weiteren Studien untersuchen, ob sich die grobmotorischen Fähigkeiten der Kinder – aufgrund veränderter Lebensumstände mit vermeintlich weniger Raum und Möglichkeiten zum Herumtollen – verschlechtert haben. Ebenfalls steht im Fokus, ob sich die feinmotorischen Fähigkeiten dagegen durch den zunehmenden Gebrauch von technischen, manuell bedienbaren Geräten wie dem PC oder dem Smartphone verbessert haben.

Ob dies wirklich der Fall ist oder ob die Kinder von heute sich trotz veränderter Lebensumstände grösstenteils motorisch gleich entwickeln wie zu Zeiten der ZNM von Remo Largo, werden die Daten preisgeben.

Prof. Dr. rer. nat. Tanja Kakebeeke ist wissenschaftliche Mitarbeiterin, Dr. med. Jon Caflisch ist Oberarzt und wissenschaftlicher Mitarbeiter und Prof. Dr. med. Oskar Jenni ist Leiter des Forschungsteams und Abteilungsleiter der Entwicklungspädiatrie am Universitäts-Kinderspital Zürich.

Beim Steckbrett besteht die Aufgabe darin, die gelben Plastikstiftchen einhändig möglichst schnell in die vorgesehenen Löcher zu stecken.



# «Virtual Reality» im lebenden Herzen

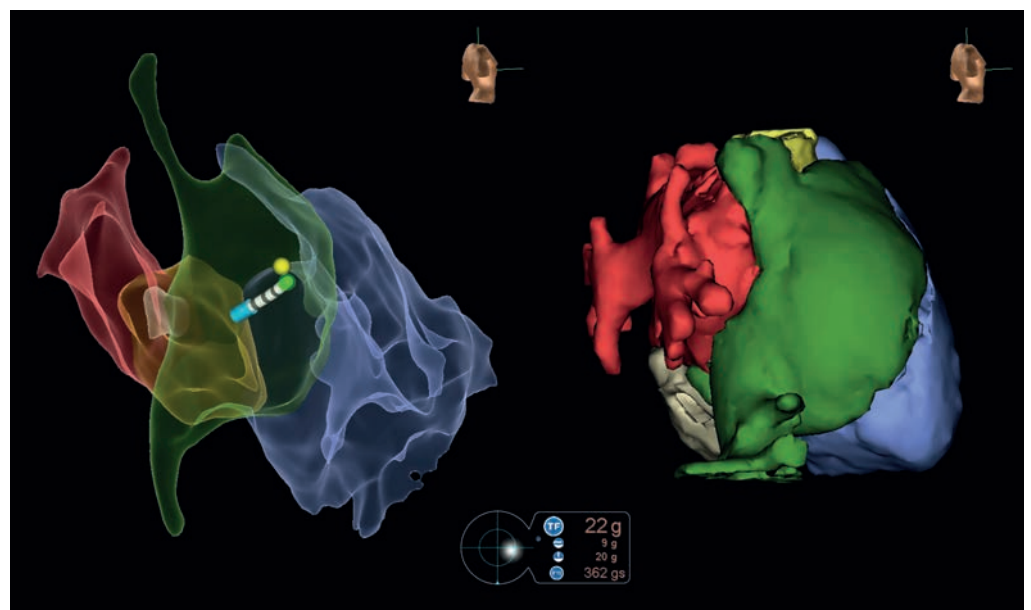
**Ein neuer Herzkatheter ermöglicht exakte, dreidimensionale Computerbilder für die Behandlung von Kindern mit Herzrasen – und zwar fast gänzlich ohne Röntgenstrahlen. Anhand eines Kunststoffmodells des Kinderherzens testet nun ein Forschungsteam am Kinderspital Zürich Einsatzmöglichkeiten dieses Herzkatheters bei Kindern.**

Forschungsbericht von Katja Baumberger, Florian Berger, Matthias Gass und Christian Balmer, Abbildungen von Katja Baumberger und Susanne Staubli

Mit einer speziellen Form der Herzkatheter-Behandlung, der sogenannten Radiofrequenzablation, können Patienten mit Herzrasen (fachsprachlich supraventrikuläre und ventrikuläre Tachykardien) heutzutage mit grossem Erfolg geheilt werden. Diese Methode, die am Universitäts-Kinderspital Zürich bereits seit gut 20 Jahren zum Einsatz kommt, beruht auf der gezielten Erhit-

zung und damit Zerstörung derjenigen Zellen, die an der Entstehung des Herzrasens beteiligt sind. Sie befreit die betroffenen Kinder und Jugendlichen gänzlich von dem lästigen und teilweise auch gefährlichen «Herzklopfen». Auch die Einnahme von Medikamenten ist nach der Behandlung nicht mehr nötig.

Virtuelle dreidimensionale Darstellung der Position des Katheters im Modellherz (links) im Vergleich mit dem dreidimensionalen Datensatz aus einer Computertomografie-Untersuchung des gleichen Modells (rechts). Der Anpressdruck des Katheters gegen die Herzwand wird in Gramm angegeben.



Während früher die Darstellung der Position des Katheters im Herzen vorwiegend mittels kontinuierlicher Röntgendurchleuchtung erfolgte, kommen seit einigen Jahren zunehmend computerberechnete dreidimensionale «Landkarten» zum Einsatz, sogenannte Mapping-systeme. Darin wird die Position des Katheters in Echtzeit abgebildet. Dies ermöglicht eine Darstellung im Herzen aus jedem beliebigen Blickwinkel – ohne dabei Röntgenstrahlen anzuwenden. Dank der abgeleiteten elektrischen Signale können zudem die Zellen lokalisiert und zerstört werden, die das Herzrasen auslösen.

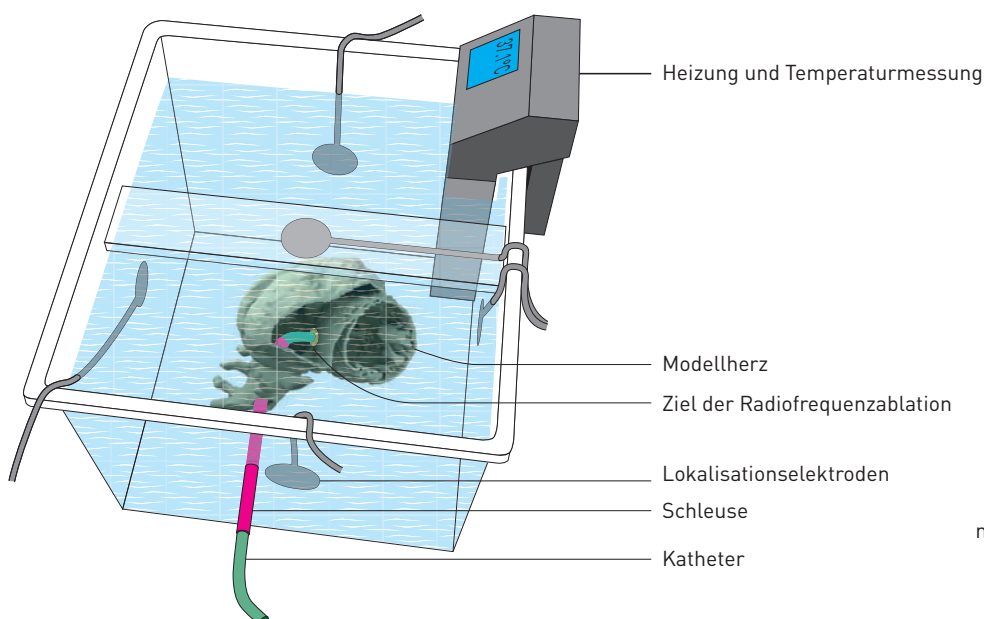
### Mappingssysteme statt Röntgenstrahlen

Das Kinderspital Zürich besitzt eines der modernsten elektrophysiologischen Mappingssysteme. Passend zu diesem System hat eine Medizintechnikfirma vor kurzem einen neuen Katheter für Erwachsene entwickelt. Dieser lokalisiert noch genauer, wo er sich im dreidimensionalen Raum gerade befindet – und zwar, indem er nicht nur die Abweichung des elektrischen Widerstands, sondern auch Änderungen im Magnetfeld erfasst. Ausserdem ist an der Spitze des Katheters ein Druckfühler angebracht, der dabei hilft, mit dem Anpressdruck genau im gewünschten Bereich zu bleiben. Dieser Katheter wird bei Erwachsenen bereits mit grossem Erfolg für die Erstellung solcher «Landkarten» des Herzens und zur Radiofrequenzablation eingesetzt und hat sich in der klinischen Anwendung sehr bewährt. Wie

so oft in der Medizin fehlen jedoch die entsprechenden Daten für die Verwendung bei Kindern. Diese sind nötig, damit auch Kinder am medizinischen Fortschritt teilhaben können.

### Modell eines Kinderherzens aus dem 3-D-Drucker

Unsere Forschung am Kinderspital Zürich zielt darauf ab, die erwiesenen Vorteile dieses Katheters nun auch für Kinder und Jugendliche optimal ausnutzen zu können. Hierzu haben wir eine Versuchsanordnung erstellt: In Zusammenarbeit mit unserer Abteilung für Bildgebung haben wir aus dem MRI-Datensatz eines Kinderherzens mit einem 3-D-Drucker ein Herzmodell aus Kunststoff produziert. Dieses erlaubt ein besseres Verständnis der neuen Technologie und eine gefahrlose wirklichkeitsnahe Simulation der Katheterbehandlung – auch an schwer erreichbaren Stellen innerhalb des kindlichen Herzens. Dabei geht es vor allem darum, festzustellen, wie exakt die virtuellen 3-D-Bilder mit der Wirklichkeit im kindlichen Herzen übereinstimmen und wie gut sich der Katheter in dem kleinen Herzen bewegen lässt. Ausserdem prüfen wir, ob eine Radiofrequenzablation bei Kindern auch an schwer erreichbaren Stellen möglich ist, das heisst, ob wir dort für 30 Sekunden die benötigte Druckkraft aufbringen können, ohne abzurutschen. Zudem führen wir eine Datenbank, in der alle Patienten erfasst werden, die eine Behandlung mit diesem Katheter



Versuchsanordnung:  
Im Wasserbad können Messungen mit dem Herzkatheter auch an einem Modellherz durchgeführt werden.



## Herzkatheter damals und heute

Im Jahr 1929 wollte der junge deutsche Arzt Werner Forssmann an der Berliner Charité Kathetereingriffe bei Patienten testen. Als sein Vorgesetzter ihm dies verbot, nahm er einen abenteuerlichen Selbstversuch vor: Er führte sich selbst einen 30 Zentimeter langen Gummischlauch in der Ellenbeuge durch das Venensystem bis ins Herz. Danach schlich er sich in die Röntgenabteilung und fertigte als Beweis Röntgenaufnahmen seines Oberkörpers an. Anschliessend beschrieb er sein Experiment in einer Fachzeitschrift. Als sein Vorgesetzter davon erfuhr, entliess er Forssmann mit der Begründung, «mit solchen Kunststückchen» habilitiere man sich «in einem Zirkus und nicht an einer anständigen deutschen Klinik».

Doch das «Kunststückchen» inspirierte andere Mediziner, die Technik weiterzuentwickeln: So etwa den Franzosen André Frédéric Cournand, der die Herzkatheterisierung als

Diagnoseinstrument mittels verschiedener Studien für die Humanmedizin nutzbar machte. Gemeinsam mit Forssmann wurde er dafür im Jahr 1956 mit dem Nobelpreis geehrt.

Seither wurde die Technik – nicht nur als Diagnose-, sondern auch als Behandlungsinstrument – stetig weiterentwickelt. So erfand etwa 1977 Dr. Andreas R. Grüntzig, damals Arzt am Universitätsspital Zürich, die Ballondilatation: Er schob einem Patienten mittels einer Plastiksonde einen kleinen Ballon über die Beinarterie zu den Herzkranzgefässen. Mit Luftdruck blies er den Ballon auf, wodurch er das verengte Herzkranzgefäss des Patienten erweitern und die Sauerstoffversorgung des Herzens wiederherstellen konnte. Mit dieser Erfindung revolutionierte er die Behandlung einer der häufigsten Erkrankungen unserer Bevölkerung, der «Koronaren Herzkrankheit».

In weiterentwickelter Form kam diese Methode später zur Behandlung von angeborenen Herzfehlern zum Einsatz, und heute gehören die Ballonerweiterung, der Ersatz einer Herzklappe oder der Verschluss eines Scheidewanddefektes mittels Herzkatheter im Kinderspital zum Alltag.

Parallel zu dieser Entwicklung wurde die Technik der Herzkatheterbehandlung auch für Herzrhythmusstörungen entdeckt. Anstelle von kleinen Kunststoffschläuchen beziehungsweise -röhrchen wenden die Kardiologen hier kleine Kabel (Elektroden) als Sonden an, mit denen sie die elektrische Aktivität im Herzen messen und lokalisieren können. Durch fokussierte Erhitzung des Gewebes mit Radiofrequenzenergie (einem hochfrequenten Wechselstrom) «veröden» sie die für das Herzrasen verantwortlichen Strukturen.

ter erhalten und ihr Einverständnis gegeben haben. Ziel dieser Datenbank ist, die Messdaten und Charakteristika der Prozeduren statistisch auswerten zu können und mit den Daten der bisherigen Behandlungsmethode zu vergleichen.

Unsere ersten Resultate zeigen, dass der Katheter auch bei Kindern mit grossem Erfolg und geringer Komplikationsrate eingesetzt werden kann und dass wir mithilfe dieser neuen Technologie eine signifikante Reduktion sowohl der Strahlendosis und -dauer als auch der Behandlungszeit erreichen. Insgesamt ergeben sich also deutliche Vorteile für unsere Patientinnen und Patienten, die wir nun in Zukunft bewusst ausnutzen können.

---

Katja Baumberger ist Masterstudentin Gesundheitswissenschaften und Technologie an der ETH Zürich und Forschungspraktikantin am Universitäts-Kinderspital Zürich. Dr. med. Florian Berger ist Oberarzt, Dr. med. Matthias Gass ist Leitender Arzt und PD Dr. med. Christian Balmer ist Leitender Arzt in der Abteilung Kardiologie am Universitäts-Kinderspital Zürich.



Röntgenstrahlen kommen mit dem neuen Mappingsystem nur noch zu Beginn eines Herzkathetereingriffs zum Einsatz, wenn der Katheter in die Vene eingeführt wird. Danach berechnet das System die Position des Katheters auf der Grundlage des elektrischen Widerstands und der Änderungen im Magnetfeld. Die errechnete «Landkarte» des Herzens wird im Verlauf der Behandlung nach und nach auf dem Bildschirm oben rechts erscheinen. Das Foto zeigt den Beginn des Eingriffs.

# Wissen entlastet

**Eltern von Kindern mit einer Mehrfachbehinderung sind während eines Spitalaufenthaltes ihres Kindes stark belastet. Ein Forschungsteam des Kinderspitals Zürich hat untersucht, was Eltern in dieser Zeit brauchen. Aufgrund der Ergebnisse hat es einen standardisierten Informationsprozess für Eltern und das Behandlungsteam entwickelt.**

Forschungsbericht von Brigitte Seliner, Foto von Barbora Prekopová

Kinder mit schweren Mehrfachbehinderungen sind ausserordentlich stark auf die Unterstützung ihrer Eltern angewiesen, insbesondere während eines Spitalaufenthaltes. Um diese Unterstützung erbringen zu können, müssen die Eltern psychisch und körperlich belastbar sein. Gerade während des Spitalaufenthaltes des Kindes wird jedoch diese elterliche Stabilität aufgrund der belastenden Umstände gefährdet. Viele Betreuungsaufgaben, die sie sonst im häuslichen Bereich erbringen, übernehmen sie in der für sie fremden Spitalumgebung.

Häufige Spitalaufenthalte gehören bei Kindern mit schweren Mehrfachbehinderungen zum Alltag und verlangen von Eltern immer wieder eine enorme Anpassungsleistung. So leiden diese Kinder etwa häufig an einer Hüftluxation, einer Fehlstellung des Hüftgelenks, die zu chronischem Schmerz mit eingeschränkter Sitzfunktion und Beweglichkeit führen kann. Deshalb wird in der Regel eine Hüftrekonstruktion durchgeführt. Der Eingriff ist mit einer langen Hospitalisations- und Rehabilitationszeit verbunden – entsprechend belastend ist er für die Eltern.

Um das Kind fachgerecht zu pflegen und die Eltern optimal zu beraten, kommen in diesen Situationen Pflegefachpersonen mit einer Weiterbildung als Advanced Practice Nurse (APN) zum Einsatz. Doch obwohl betroffene Kinder länger im Spital bleiben als Kinder ohne Behinderung und eine höhere Pflegeleistung brauchen,

fehlen Studien über die Wirksamkeit einer Unterstützung durch APNs für betroffene Eltern weitgehend. Daher entwickelte und evaluierte unser Forschungsteam am Universitäts-Kinderspital Zürich in einem mehrphasigen Studienprojekt einen standardisierten Informationsprozess (siehe Abbildung auf S. 23 unten) zur Unterstützung von Eltern betroffener Kinder nach einer Hüftrekonstruktion.

## **Mehrphasige Studie bringt Informationsbedarf zutage**

In der ersten Phase führten wir eine Literaturstudie (systematische Übersichtsarbeit) durch. Diese bestätigte, dass die Abläufe im Spitalalltag in der Regel nicht auf Kinder mit schweren Behinderungen ausgerichtet waren und die Eltern sich massiv belastet fühlten. Allerdings waren die zugrunde liegenden Studien nicht ausschliesslich auf Eltern von Kindern mit schweren Mehrfachbehinderungen ausgerichtet.

Am Kinderspital Zürich befragten wir deshalb in der zweiten Phase 117 Mütter und Väter solcher Kinder. Sie füllten standardisierte Fragebögen aus, die erhoben, wie belastet sie sich fühlten und wie sie ihre eigene Lebensqualität sowie diejenige ihres Kindes wahrnahmen. Dabei beurteilten sie auch, wie gut die Betreuung im Spital auf die Familie zugeschnitten war: ob sie diese als befähigend, partnerschaftlich, informierend, koordiniert, umfassend, respektvoll und unterstützend empfanden. Dabei zeigte sich,





Als Advanced Practice Nurse (APN) berät Dr. Brigitte Seliner (rechts) Eltern von Kindern mit Mehrfachbehinderungen vor, während und nach einem Spitalaufenthalt.

dass die Eltern sich vermehrt wünschten, zeitnah und umfassend über die Behandlungen informiert zu werden sowie Teil des Entscheidungsprozesses zu sein. In der dritten Phase ging es um die Synthese dieser Ergebnisse: Wir entwickelten einen standardisierten Informationsprozess (siehe Abbildung unten), um die Eltern vor dem Spitaleintritt zielgruppengerecht auf die Hüftrekonstruktion – also auf die Operation und die Pflegehandlungen – vorzubereiten. Schliesslich prüften wir den Informationsprozess in der vierten Phase in einer Pilotstudie mit einer kleinen Anzahl Eltern. Nach dem Spitalaufenthalt des Kindes

füllten die Eltern Fragebögen aus, die bereits in der zweiten Phase zum Einsatz gekommen waren. Diese Resultate wurden mit denen einer sogenannten «historischen Kontrollgruppe» verglichen, bei der noch kein standardisierter Informationsprozess verwendet worden war. Hier war es aufgrund der geringen Anzahl Eltern in der Pilotstudie noch nicht möglich, klare Schlüsse zu ziehen.

**Auf Wunsch der Eltern weitergeführt**

Einige Eltern befragten wir zudem mündlich. In diesen qualitativen Interviews wurde klar, dass die Eltern den



<b>2 Wochen vorher</b>	Schriftliche Information (siehe Broschüre links)	– Eingriff – Schmerzmanagement
<b>1 Woche vorher</b>	Telefonische Information/Beratung	– Elterliche Fragen – Anamnese – Beratung Vorbereitung
<b>2 Tage vorher</b>	Koordination Bettenstation/Team	– Information – Vorbereitung Organisation
<b>Während der Akut-hospitalisation</b>	Mindestens ein persönlicher Kontakt	– Unterstützen der Eltern im Selbstmanagement – Bezugspflege

Ablauf und Inhalt des standardisierten Informationsprozesses.



## Pflege im Kinderspital damals und heute

Als das Kinderspital am 12. Januar 1874 mit 30 Betten eröffnet wurde, waren nicht Krankenschwestern, sondern sogenannte «Wärterinnen» für die Pflege der kranken Kinder zuständig. Sie wohnten im Spital und waren rund um die Uhr einsatzbereit, alle 14 Tage hatten sie einen halben Tag frei. Da sie sich praktisch nie ausruhen konnten, waren sie chronisch übermüdet und dadurch überfordert. Dies führte zu häufigen Wechseln unter den Wärterinnen, was die Spitalleitung des Kinderspitals 1884 dazu zwang, einen Vertrag mit der Kranken- und Diakonissenanstalt

Neumünster abzuschliessen – dies, obwohl sie das Spital eigentlich konfessionsunabhängig hätte führen wollen.

Die Diakonissen waren durch ihre Ausbildung in der Krankenpflege besser auf die Herausforderungen des Berufs vorbereitet als die Wärterinnen. Zudem waren sie zu einem einfachen Leben verpflichtet und mussten ledig und kinderlos bleiben. Umso mehr gingen sie in der Rolle von Ersatzmüttern für die kleinen Patienten auf. Ab 1911 bis zu ihrem Rückzug aus dem Spital wurden die Diakonissen von professionellen Krankenschwestern

unterstützt, die in der spitaleigenen Schwesternschule ausgebildet worden waren. Heute absolvieren angehende Pflegefachpersonen eine anspruchsvolle Ausbildung an einer Fachhochschule oder Höheren Fachschule, etwa am Careum Bildungszentrum in Zürich. Pflegeexpertinnen APN (Advanced Practice Nurses) verfügen zusätzlich über langjährige klinische Erfahrung in ihrem Fachbereich und einen Masterabschluss in Pflegewissenschaft. Sie übernehmen eigenverantwortlich Aufgaben im Bereich Therapie- und Symptommanagement.

neuen Informationsprozess schätzten. Sie fühlten sich vorab besser informiert und auf den Spitalaufenthalt vorbereitet. Die Eltern äusserten jedoch klar das Bedürfnis nach mehr Koordination und Begleitung durch eine kompetente Fachperson während des gesamten Behandlungsprozesses.

Um die Intervention umfassender zu prüfen und anzupassen, sind weitere Forschungsprojekte geplant, die an die vorliegende Studie anknüpfen, damit wir so zukünftig noch besser auf die Bedürfnisse dieser Familien vorbereitet sind.

Auch wenn der Nutzen des neuen Informationsprozesses noch nicht statistisch belegt ist, wird er auf Wunsch der Eltern und des interdisziplinären Teams weitergeführt. Dieser Umstand ist nicht selten: Vieles, was klinisch aktuell als «Best Practice» gilt, ist aufgrund kleiner Fallzahlen und fehlender Studien nicht statistisch belegt. Um der fehlenden Datenlage entgegenzuwirken, kommt der Pflegeforschung eine wichtige Rolle zu.

---

Dr. phil. Brigitte Seliner, MScN, RN, ist Pflegeexpertin APN für Kontinenzpflege und Rehabilitation am Universitäts-Kinderspital Zürich.

# «Früher reichten gute Einzelbeobachtungen aus»

**Noch vor 40 Jahren beruhte die medizinische Forschung fast ausschliesslich auf der ärztlichen Beobachtungsgabe, während heutige Forschende auf technische Unterstützung zählen können. Dafür ist der administrative Aufwand heute viel grösser. Forschende zweier Generationen diskutieren über Vor- und Nachteile, die der Fortschritt mit sich bringt.**

Interview von Mirjam Schwaller Pilarski, Fotos von Valérie Jaquet

**Frau Bölsterli, Herr Boltshauser, Sie vertreten zwei Generationen von Forschenden...**

**Eugen Boltshauser (unterbricht):** Ich würde mich selber nicht als Forscher bezeichnen. Wenn eine Person über Forschung liest, dann denkt sie möglicherweise an einen Vollzeitforscher, zum Beispiel aus der Pharmaindustrie, und nicht an einen Arzt, der 120 Prozent klinisch arbeitet. Aber bei der Forschung geht es ja um die Suche nach neuen Erkenntnissen sowie um deren Dokumentation und Veröffentlichung. In dem Sinn kann man sagen, ich gehöre im weitesten Sinn noch in dieses Spektrum der Forschenden, denn ich suchte nach neuen klinischen und bildgebenden Befunden und wollte diese auch in guten Fachzeitschriften publizieren.

**Bigna Bölsterli:** Also bist du doch ein Forscher.

**Boltshauser:** Wenn man es so betrachtet, wohl schon (lacht). Seit meinem Staatsexamen sind aber 40 Jahre vergangen, und in dieser Zeit hat sich ausgesprochen viel verändert.

**Genau um diese Veränderung geht es in unserem Gespräch. Doch zuerst einmal: Wie kam es denn dazu, dass Sie anfangen zu forschen?**

**Boltshauser:** Nach meinem Staatsexamen wollte ich Kinderarzt werden und mich mit Menschen befassen. 1974 bekam ich völlig unerwartet die Möglichkeit, zwei Jahre lang in einem Londoner Spital zu arbeiten, um mich in das Gebiet der Kinderneurologie zu vertiefen. Dort lernte ich nicht nur sehr viel, sondern sah auch den ersten Computertomografie-Scanner, der in England installiert worden war (Anm. d. Red.: Die Computertomografie ist ein bildgebendes Verfahren zur Darstellung von Körperstrukturen). Dies weckte mein Interesse für die Bildgebung. Dazu kam der Wunsch, den Patienten eine möglichst genaue Diagnose stellen zu können, was Forschung schliesslich notwendig machte. Unter Anleitung meiner Lehrer verfasste ich meine ersten wissenschaftlichen Artikel. Wir haben neue Krankheiten und Syndrome definiert, katalogisiert, den Verlauf beschrieben, das Wiederholungsrisiko berechnet und Langzeitprognosen dokumentiert.

**Es existiert ja auch ein Syndrom, das nach Ihnen benannt ist, das Joubert-Boltshauser-Syndrom. Wie kam es zu dieser Entdeckung?**

**Boltshauser:** Wir sahen einen Patienten, der eine ganz spezielle Konstellation von Symptomen hatte. Zufälligerweise hatte ich kurz zuvor einen kanadischen Forschungsartikel von einer Frau Joubert gelesen, der diese besondere Konstellation bei Geschwistern beschrieb. Darauf haben wir aufgebaut und das Syndrom näher beschrieben. Damals gab es noch kein PubMed, kein Publikationsverzeichnis im Internet, wo man nachschauen konnte, was schon alles publiziert worden war. Es war wirklich ein Zufall, wenn man einen Forschungsartikel fand, auf dem man aufbauen konnte.

Später haben wir auch neue MRT-Befunde im Kleinhirn beschrieben, die bisher nicht bekannt gewesen waren – andere Autoren haben dafür die Bezeichnung Poretti-Boltshauser-Syndrom vorgeschlagen (Anm. d. Red.: Die Magnet-Resonanz-Tomografie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren zur Darstellung der Gewebestrukturen im Körper).

**Gibt es auch ein Bölsterli-Syndrom?**

**Boltshauser:** Noch nicht (lacht).

**Bölsterli:** Nein, das gibt es nicht.

**Aber sind Sie auf dem Weg dahin?**

**Bölsterli:** Keine Ahnung. Die Beschreibung eines neuen Syndroms ist aber auch nicht mein primäres Ziel.



Prof. Dr. med. Eugen Boltshauser war von 1988 bis 2011 Leiter der Abteilung Neuropädiatrie am Universitäts-Kinderspital Zürich. In seinen wissenschaftlichen Publikationen hat er sich vor allem mit Krankheiten des Kleinhirns und deren Bildung beschäftigt.

Als ich 2002 mein Staatsexamen machte, wusste ich, dass ich mit Fleisch und Blut Klinikerin bin, aber auch ein grosses Forschungsinteresse habe. Aus dem Bedürfnis heraus, den Dingen auf den Grund zu gehen, zog es mich nach meinem Studium zuerst in die Grundlagenforschung. Dort stellte ich jedoch fest, dass ich mit Tierversuchen nicht viel anfangen konnte, und wechselte deshalb bald in die Klinik – mit dem Ziel, Kinderneurologin zu werden.

Mit den Jahren in der Klinik wuchs der Wunsch zu forschen wieder. Schliesslich fand ich in der Forschungsgruppe von Reto Huber, die sich mit dem Thema «Schlaf und Epilepsie» befasst, diejenige Art Forschung, die mir am besten liegt: Forschung direkt

am kranken Menschen und von der Methodik her ganz klar grundlagenwissenschaftlich, mit quantitativen EEG-Analysen (Anm. d. Red.: das Elektroenzephalogramm (EEG) ist ein Verfahren zur Messung der elektrischen Hirnaktivität). Ziel ist, anhand der erforschten Krankheit ein besseres Verständnis der Vorgänge im Körper während des Tiefschlafs zu erlangen und dadurch auch die Behandlung der Patienten zu verbessern. Dahin führt mich nun mein Weg.

**Das EEG spielt also eine entscheidende Rolle bei Ihrer Forschung. Wie war es bei Ihnen, Herr Boltshauser, wie wichtig war die «maschinelle» Unterstützung bei Ihren Forschungsprojekten?**



Dr. med. Bigna Bölsterli Heinze arbeitet seit 2004 am Universitäts-Kinderspital Zürich, heute als Oberärztin im Fachbereich EEG/Epilepsie. Im Rahmen ihrer Forschungstätigkeit erforscht sie mittels Langzeit-EEGs, wie Schlaf und Epilepsie zusammenhängen.

**Boltshauser:** Am Anfang hatten wir nichts anderes als unsere Beobachtungsgabe – die nach wie vor zentral ist. Aber mit den technischen Hilfsmitteln haben wir natürlich eine grössere Chance, früher zu erkennen und besser zu verstehen, was der Patient hat. Der Einsatz dieser Hilfsmittel birgt aber auch das Risiko, dass die Ärzte ihre Beobachtungsgabe vernachlässigen.

**Frau Bölsterli, sehen Sie dieses Risiko auch?**

**Bölsterli:** Ich glaube schon, dass die Beobachtungskultur ein Stück weit gefährdet ist, da die Maschine einem ein Gefühl der Sicherheit vermittelt. Als Boltshauser-Schülerin (schaut lachend zu ihrem Kollegen) ist mir die Wichtigkeit des Beobachtens sehr bewusst, und ich überlege mir immer, was ich von einer technologisch unterstützten Untersuchung erwarte und welche Konsequenzen eine solche für den Patienten hat.

**Man hört immer wieder vom zunehmenden administrativen Aufwand, den die klinische Forschung mit sich bringt. Welchen Aufwand mussten Sie früher betreiben, Herr Boltshauser, um ein Forschungsprojekt anpacken zu können?**

**Boltshauser:** So gut wie keinen. Der einzige Aufwand war, sich mit anderen Personen abzusprechen. Es gab keine Ethikanträge, keine Swissmedic-Anträge, gar nichts. Das heisst nicht, dass wir unethisch gehandelt hätten, aber wir hatten damals viel weniger Hindernisse in Form von Voraufwand, bis wir ein Forschungsprojekt starten konnten.

**Damit man sich das besser vorstellen kann: Wie gross ist dieser Aufwand heute?**

**Bölsterli:** Da ich bei meinen Forschungsprojekten mit dem Langzeit-EEG eine nicht invasive Methode anwende, keine genetischen Untersuchungen und keine Blutentnahmen vornehme, hielt sich der Aufwand noch einigermaßen in Grenzen. Aber auch ich kam auf schätzungsweise 100 Arbeitsstunden für

die Anträge. Wenn man zusätzlich ein Medikament testen will, erhöht dies den Aufwand enorm – auch dann, wenn das Medikament bereits zugelassen ist. Zudem sind solche Forschungsprojekte teilweise mit hohen Kosten verbunden. Deshalb kann ein Forscher solche Projekte heutzutage nicht alleine umsetzen.

**Haben es heutige Forschende demnach schwieriger?**

**Bölsterli:** Nun, diese Anträge haben auch ihr Gutes. Viele der Gedanken, die man sich dafür machen muss, sind wirklich notwendig für die Durchführung einer Studie. Mühsam ist einfach der ganze Papierkram. Dies hat zur Folge, dass Zeit, die bei Ärzten ohnehin schon Mangelware ist, noch weniger vorhanden ist. Ebenfalls viel Zeit muss man investieren, wenn man für die Durchführung der Studie eine neue Methode erlernen muss. Damit ich ein Langzeit-EEG analysieren konnte, musste ich eine Programmiersprache erlernen, das Verständnis für diese Kurven entwickeln, die Methode weiterentwickeln – das ist ein enormer zeitlicher Aufwand, aber auch eine sehr spannende Herausforderung. Die Möglichkeit, als Klinikerin Grundlagenforschung zu betreiben und in einem interdisziplinären Team zu arbeiten, führt zu besserem gegenseitigem Verständnis. Diese enge Zusammenarbeit bringt die Chance mit sich, eine Krankheit aus einer anderen Perspektive anzuschauen und ganz neue Ideen für Therapieansätze entwickeln zu können.

**Waren die Methoden, die früher zum Einsatz kamen, weniger kompliziert?**

**Boltshauser:** Manchmal reichten gute Einzelbeobachtungen aus. An kleinen Spitälern haben Forschende und Kliniker ja häufig das «Problem» von sehr geringen Fallzahlen von Patienten mit derselben Krankheit. Am Kinderspital Zürich wurde aber mehrfach bewiesen, dass es nicht zwingend grosse Fallzahlen braucht, um ein neues Syndrom

zu erkennen: So hat etwa Guido Fanconi 1936 als einer der ersten die Cystische Fibrose beschrieben (siehe Seite 5) und Andrea Prader 1956 das Prader-Willi-Syndrom – beide aufgrund der Beobachtung von einigen wenigen Patienten. Es gäbe zahlreiche weitere Beispiele.

**Würde so eine Studie, die auf Einzelbeobachtungen beruht, heute gar nicht mehr akzeptiert werden?**

**Bölsterli:** Es ist sicher schwieriger geworden. Wenn man einen Fall von verschiedensten Seiten beleuchtet, könnte man ihn vielleicht noch als Case Report publizieren – mit 20 Co-Autoren.

**Boltshauser:** Doch, das ist immer noch möglich: mit funktionellen Studien und wenn man es sehr gut beweist. Das Poretti-Boltshauser-Syndrom zum Beispiel haben wir 2014 publiziert, auf der Grundlage von sieben Patienten – übrigens drei Jahre nach meiner Pensionierung.

**Bölsterli:** Es gibt eben Leute, die für immer Forscher bleiben (lacht).

# Nachwuchsförderung: Erfolgsrezept seit 150 Jahren

Schlusswort von Felix H. Sennhauser, Foto von Valérie Jaquet



Prof. Dr. med. Felix H. Sennhauser war von 1996 bis 2018 Ärztlicher Direktor des Universitäts-Kinderspitals Zürich und massgeblich an der Gründung des Forschungszentrums für das Kind beteiligt. Seit seiner Emeritierung amtiert er als Präsident der St.Galler Spitalverbände.

Wir feiern dieses Jahr das 150 Jahre-Jubiläum der Eleonorenstiftung, der Trägerin des Universitäts-Kinderspitals Zürich. Seit der Gründerzeit steht explizit im Zweckartikel, dass die Stiftung auch der wissenschaftlichen Forschung und Entwicklung dient. Zentral ist dafür die klinische und akademische Nachwuchsförderung. Dies führte unter anderem dazu, dass das Kinderspital Zürich sich zum führenden universitären Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin (pädiatrisch und kinderchirurgisch) in der Schweiz entwickeln konnte. Besonders in der (hoch-)spezialisierten Medizin verfügt das Spital über internationale Ausstrahlung und Wahrnehmung. Die universitäre Evaluation der Forschungs- und Lehrleistungen durch internationale Experten hat dies 2017 eindrücklich dokumentiert.

## Frühzeitige Talenterfassung ist zentral

Forschung ist zwingende Voraussetzung für medizinische Entwicklung. Fortschritt wird dabei zum Schrittmacher kontinuierlicher Weiterentwicklung der (hoch-)spezialisierten Medizin mit unmittelbarem Nutzen für den Patienten. Erfolgsfaktor für die (hoch-)spezialisierte Medizin ist die Trias aus naturwissenschaftlicher Grundlagenforschung (zum Beispiel zu innovativen Therapieansätzen), epidemiologischer Forschung (zum Beispiel zur Entwicklung von Präventionsstrategien) und sozialmedizinischer Forschung (zum Beispiel zur Bedeutung von Outcome oder Coping-Strategien). Die frühzeitige Talenterfassung spielt eine zentrale Rolle dabei, mit gezielter, umfassender und nachhaltiger



Begabtenförderung den wissenschaftlichen Nachwuchs sicherzustellen. Für die individuelle Förderung lernen wir von Kindern, sie sind natürliche Talente und zeigen Neugier, Entdeckungslust, Experimentierfreudigkeit und beeindrucken mit unkonventionellen und innovativen Vorstellungen. Erfolgreiche Nachwuchsförderung bedeutet somit Erhaltung respektive «Reaktivierung» natürlicher Talente auf allen Stufen der Aus- und Weiterbildung.

### **Motivierende Begleitung durch Mentoren**

Eine wichtige Verantwortung nehmen dabei Vorbilder wahr, ganz nach dem Motto: «In dir muss brennen, was du in anderen entzünden willst.» Coaching und Mentoring sind wichtige Vorgehensweisen in der begeisternden und motivierenden Begleitung talentierter Nachwuchskräfte. Bewährt haben sich Grundsätze wie: Originalität fördern statt Standardisierung fordern; Visionen und Ziele setzen statt Wege reglementieren; Personen unterstützen statt diese zu dirigieren. Ohne Zweifel sind in der erfolgreichen Bewältigung komplexer Fragestellungen und Aufgaben besonders jene Nachwuchstalente erfolgreich, die sich in verschiedenen Situationen und in fremder Umgebung wiederholt bewähren und Überdurchschnittliches leisten.

### **Neubau auch im Sinne der Forschung**

Junge Forschende verdienen unseren Vertrauensvorschuss und benötigen verbindliche Karrierestrukturen mit transparenten Beurteilungskriterien. Das Forschungszentrum

für das Kind übernimmt dabei eine wichtige Aufgabe in der Beratung, Unterstützung und als wissenschaftliche Plattform mit leistungsorientierter Ressourcenzuteilung. Der geplante Neubau an der Lengg mit einem attraktiven Rundbau für Labore, Lehre und Forschung ist solider Garant, dass das Kinderspital Zürich auch zukünftig der Stiftungsurkunde gerecht werden kann: mit blühender Forschungstätigkeit dank erfolgreicher wissenschaftlicher Nachwuchsförderung.



Von den Kleinsten bis zum Jugendlichen: Am Kinderspital Zürich profitieren alle Patienten von der Forschung am FZK.  
(Foto von Barbora Prekopová)

# Ihre Spende für unsere Forschung

---

**Konto des FZK:**

**IBAN CH69 0900 0000 8705 1900 2, Vermerk «Forschung»**

---

**Wir verwenden Ihre Spende vollumfänglich für die Forschung.**



Für weitere Informationen oder eine Beratung über Unterstützungsmöglichkeiten wenden Sie sich an die folgende Stelle:

Forschungszentrum für das Kind (FZK)  
Kinderspital Zürich - Eleonorenstiftung  
Steinwiesstrasse 75  
CH-8032 Zürich

Telefon +41 44 266 72 31  
fzk@kispi.uzh.ch  
www.kispi-150.ch/spenden

# Forschung

## **... für Kinder und Jugendliche**

Das Forschungszentrum für das Kind (FZK) des Universitäts-Kinderspitals Zürich ist einzigartig in der Schweiz. Ziel ist, jedem Kind bei der Prävention, bei Therapie und Heilung von Krankheiten und Verletzungen sowie bei der Behandlung von Fehlbildungen die jeweils bestmögliche Betreuung zu ermöglichen. Davon sollen alle Patienten vom Neugeborenen bis zum Jugendlichen profitieren.

## **... in enger Vernetzung**

Die Forscherteams des FZK arbeiten eng mit den Klinikverantwortlichen zusammen. Sie sind mit nationalen und internationalen Partnerorganisationen vernetzt. Diese feste Verbindung von Forschung und klinischer Erfahrung garantiert, dass neuste wissenschaftliche Erkenntnisse rasch zugänglich gemacht und in lebensrettende Therapien zugunsten der Patienten umgesetzt werden.

## **... dank privater Mittel**

Forschung am FZK ist nur zu einem geringen Teil durch die öffentliche Hand finanziert. Deshalb braucht es private Spenden. Wir danken für jede Spende im Namen unserer Patientinnen und Patienten.

## **... für die Zukunft**

Dank privater Spenden und Legate kann das FZK Förderstellen für junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler finanzieren, dringend benötigte Forschungsgeräte beschaffen sowie neue Methoden testen und einführen. Das Engagement Privater erlaubt es auf diese Weise schon heute, die Grundlagen der kindermedizinischen Versorgung der Zukunft zu sichern.



## Bisherige Ausgaben des Forschungsmagazins



**1/2007**  
Der Lebensqualität auf der Spur



**2/2008**  
Zukunft dank Technik



**3/2009**  
Wissen schafft Hilfe



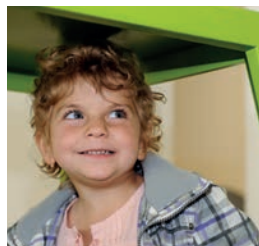
**4/2010**  
Wie alles beginnt



**5/2011**  
Gemeinsam gegen Schmerz



**6/2012**  
Übergänge erforschen und begleiten



**7/2013**  
Fortschritt am Patientenbett



**8/2014**  
Zum Schutz des Kindes



**9/2015**  
Massarbeit gegen Krebs



**10/2016**  
Wie die Nacht den Tag bestimmt



**11/2017**  
Kindernarkose heute und morgen

Alle Ausgaben finden Sie unter [www.kispi.uzh.ch/fzk](http://www.kispi.uzh.ch/fzk) oder sind kostenlos zu beziehen bei:

Forschungszentrum für das Kind (FZK)  
Kinderspital Zürich  
Steinwiesstrasse 75  
CH-8032 Zürich  
[fzk@kispi.uzh.ch](mailto:fzk@kispi.uzh.ch)